

# Рациональный выбор эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*

Т.Л. Лапина, Э.Р. Мутигулина, В.Т. Ивашкин

*Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ*

## Rational choice of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection

T.L. Lapina, E.R. Mutigulina, V.T. Ivashkin

*Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university» Ministry of Healthcare of the Russian Federation*

**Цель обзора.** Представить данные литературы по наиболее актуальным схемам эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* и тактике их выбора для различных клинических ситуаций.

**Основные положения.** Наибольшее значение для практики имеют следующие режимы эрадикационной терапии *H. pylori*: стандартная тройная терапия с кларитромицином, включающая ингибитор протонной помпы (ИПП) + кларитромицин + амоксициллин (или метронидазол); последовательная двухэтапная схема; четырехкомпонентная схема без препарата висмута; четырехкомпонентная схема с препаратом висмута; тройная терапия с ИПП и левофлоксацином. Согласно российским данным, резистентность *H. pylori* к кларитромицину составляет от 5 до 11%, что позволяет расценивать стандартную тройную терапию как лечение первой линии. Квадротерапия служит альтернативным режимом первой линии и наиболее оправданной схемой в случае неудачи стандартной тройной терапии. Эффективность последовательной схемы и четырехкомпонентной схемы без препарата висмута нуждается в более подробном изучении в отечественных исследованиях.

**The aim of review.** To present literature data on the most actual modes of *Helicobacter pylori* eradication therapy and tactics for their choice in various clinical situations.

Key points. Following modes of *H. pylori* eradication therapy have the greatest practical value: standard triple therapy with clarithromycin, including proton pump inhibitor (PPI) + clarithromycin + amoxicillin (or metronidazole); sequential two-stage mode; four constituent component mode without bismuth drug; four-component mode including bismuth agent; triple therapy with PPI and levofloxacin. According to the Russian data, clarithromycin resistance of *H. pylori* ranges from 5 to 11% that allows to consider standard triple therapy as first line treatment. Quadrotherapy can be utilized as serves as alternative mode of the first line and the most justified mode in case of failure of standard triple therapy. Efficacy of sequential therapy mode and non-bismuth quadruple therapy requires more detailed studying in Russian studies.

**Conclusion.** The rational choice and the justified sequence of modes of antihelicobacter therapy allow to achieve successful *H. pylori* eradication almost in all treated patients.

**Лапина Татьяна Львовна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: lapinata@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

**Lapina Tatyana L** – MD, senior lecturer, chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: lapinata@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

**Мутигулина Эльмира Равиловна** – клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

**Mutigulina Elmira R** – resident, chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

**Заключение.** Рациональный выбор и оправданная последовательность режимов антигеликобактерной терапии позволяют добиться успешной эрадикации *H. pylori* практически у всех пролеченных лиц.

**Ключевые слова:** эрадикация инфекции *H. pylori*, стандартная тройная терапия, квадротерапия, последовательная терапия, четырехкомпонентная терапия без препарата висмута

**Key words:** eradication of *H. pylori* infection, standard triple therapy, quadrotherapy, sequential therapy, non-bismuth quadruple therapy.

Заболевания, ассоциированные с инфекцией *Helicobacter pylori*, широко распространены. В качестве показаний к лечению при этом выступают язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, атрофический гастрит, функциональная диспепсия, гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными средствами, и другие болезни и состояния. Поэтому эрадикационная терапия *H. pylori* чрезвычайно востребована в практике терапевтов, гастроэнтерологов и врачей других специальностей. Новый виток повышенного интереса к эрадикационной терапии придало совещание экспертов Европейской группы по изучению *Helicobacter pylori* в ноябре 2010 г. и публикация доклада этой согласительной конференции (Маастрихтского консенсуса IV) [19]. *Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация* (РГА) разработала клинические рекомендации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых, актуальные для Российской Федерации, где представлен алгоритм выбора схемы для первичного лечения и повторных курсов [3].

**Цель** обзора — ознакомить с данными литературы по наиболее актуальным схемам эрадикационной терапии *H. pylori* и тактике их выбора для различных клинических ситуаций.

В огромном числе оригинальных исследований, посвященных различным схемам антигеликобактерного лечения, представлены их многочисленные модификации по составу лекарственных средств, дозам и продолжительности курса. Охватить все комбинации практически невозможно, да и не является методически правильным. С практической точки зрения имеют значение схемы, представленные в Маастрихтском консенсусе IV. Перечислим эти пять схем: 1) стандартная тройная терапия с кларитромицином (продолжительностью 7 дней или 10/14 дней), включающая *ингибитор протонной помпы* (ИПП) + кларитромицин + амоксициллин (или метронидазол); 2) последовательная (англ. «*sequential*») схема — ИПП + амоксициллин (первые 5 дней лечения), далее ИПП + кларитромицин + метронидазол (последующие 5 дней терапии); 3) четырехкомпонентная схема без препарата висмута (по-английски она называется «*concomitant*») — ИПП + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол (10 дней); 4) четы-

рехкомпонентная схема с препаратом висмута (классическая квадротерапия) — ИПП + препарат висмута + тетрациклин + метронидазол (10 дней); 5) тройная терапия — ИПП + левофлоксацин + амоксициллин (10 дней).

Эффективность стандартной тройной терапии зависит от ряда факторов, например от приверженности больного схеме лечения. В качестве ключевого фактора, ограничивающего процент эрадикации в исходе стандартной тройной терапии, эксперты Европейской группы по изучению *Helicobacter* называют резистентность микроорганизма к кларитромицину. Действительно, уровень резистентности к кларитромицину вырос во многих странах Центральной, Западной и Южной Европы до уровня >20%. При этом на севере Европы сохраняется низкий процент штаммов, устойчивых к кларитромицину (<10%) [20].

Тактика выбора схемы эрадикационной терапии *H. pylori* различна в зависимости от уровня резистентности к кларитромицину в регионе. При этом Маастрихтским консенсусом IV рекомендовано не применять тройную терапию с ИПП и кларитромицином при уровне резистентности к кларитромицину в регионе более 15–20%, а отдавать предпочтение квадротерапии с препаратом висмута или без него, или последовательному варианту лечения (табл. 1) [19].

В Клинических рекомендациях РГА в качестве первой линии лечения инфекции *H. pylori* принята стандартная тройная схема эрадикационной терапии, включающая двухразовый прием в день следующих препаратов: ИПП в стандартной дозе, кларитромицин 500 мг и амоксициллин 1000 мг или метронидазол 500 мг. Квадротерапия с препаратом висмута может быть назначена как вариант эрадикационной терапии первой линии или в качестве схемы терапии второй линии при неэффективности стандартной тройной терапии [3].

**Стандартная тройная терапия.** Эффективность и безопасность тройной терапии продемонстрирована в многочисленных исследованиях по всему миру, проанализирована в мета-анализах и систематических обзорах. Именно для тройной терапии (в отличие от других схем) дозы лекарственных средств зафиксированы в Маастрихтском консенсусе III: стандартные дозы ИПП (дважды в сутки), обеспечивающие кислотосупрессивный

Таблица 1

Выбор схемы эрадикационной терапии *H. pylori* в рекомендациях Европейской группы по изучению *Helicobacter* [18]

Очередность назначения схемы	Регионы	
	с низкой резистентностью к кларитромицину	с высокой резистентностью к кларитромицину
Первая линия	Стандартная тройная терапия или квадротерапия с препаратом висмута	Квадротерапия с препаратом висмута В случае невозможности назначения препаратов висмута — последовательная терапия ( <i>sequential</i> ) или квадротерапия без препарата висмута (ИПП + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол ( <i>concomitant</i> ))
Вторая линия	Квадротерапия с препаратом висмута или тройная терапия с левофлоксацином (ИПП + левофлоксацин + амоксициллин)	Тройная терапия с левофлоксацином
Третья линия	Основана на определении резистентности <i>H. pylori</i> к антибиотикам	

Таблица 2

## Показатели антибиотикорезистентности к кларитромицину в России

Исследование	Место проведения исследования	Метод определения антибиотикорезистентности	Процент штаммов <i>H. pylori</i> , резистентных к кларитромицину
Дехнич Н.Н. и соавт., 2011 [2]	Смоленск	Культуральный метод, определение минимальной подавляющей концентрации методом разведений	5,3
Осипенко М.Ф. и соавт., 2012 [8]	Новосибирск	Анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (A2142G, A2143G — мутации 23S рРНК)	6
Перфилова К.М. и соавт., 2012 [9]	Нижний Новгород	Полимеразная цепная реакция (ПЦР) — мутации 23S рРНК	6,3 (первичная резистентность) 9,3 (вторичная резистентность)
Саблин О.А. и соавт., 2011 [11]	Санкт-Петербург	Культуральный метод, диско-диффузионный метод	6,7
Abuzarova E.R. et al., 2011 [15]	Казань	ПЦР (A2143G, A2142G, T2717C — мутации 23S рРНК)	11,4
Lazebnik L.V. et al., 2011 [17]	Москва	ПЦР (A2143G, A2142C, A2144G — мутации 23S рРНК)	5,3 (первичная резистентность) 10,5 (вторичная резистентность)

эффект, комбинируют с кларитромицином 500 мг 2 раза/сут и амоксициллином 1000 мг 2 раза/сут (или метронидазолом 500 мг 2 раза/сут) [18]. В последние годы в литературе появились данные о снижении эффективности стандартной тройной терапии, т. е. об уменьшении процента успешно вылеченных от *H. pylori* больных, что связывают, в первую очередь, с резистентностью к макролидам. Так, D.Y. Graham и L. Fischbach отмечают, что лишь в 18% проанализированных исследований процент эрадикации *H. pylori* превзошел 85%, а в 60% не удалось достичь 80%-ного порога успешной эрадикации [16].

В Клинических рекомендациях РГА за стандартной тройной терапией закреплено положение терапии первой линии исходя из российского опыта применения такого лечения и из отече-

ственных данных по изучению антибиотикорезистентности. Существуют разные мнения об уровнях антибиотикоустойчивости в нашей стране. Например, есть сообщения о крайне высокой частоте мутаций 23S рДНК, ассоциированных с резистентностью к макролидам, у детей [5]. Вместе с тем накоплен опыт исследований из различных регионов России, которые свидетельствуют о том, что устойчивость к кларитромицину не достигла тех значений, которые могут оказать влияние на эффективность стандартной тройной терапии. Показатели антибиотикорезистентности к кларитромицину составили от 5 до 11% (табл. 2).

Стандартная тройная терапия хорошо изучена и широко освещена в российских источниках. Не ставя перед собой задачу планомерного разбора всех этих данных остановимся на работах

последних лет, которые позволили бы составить представление о проценте эрадикации *H. pylori* в результате лечения первой линии. Н.В. Смагина у 140 больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, принимающих аспирин в качестве антиагреганта, получила 90% эрадикации *H. pylori* [12]. Н.Б. Хлынов и соавт. [13] описывают 85,2%, а Д.В. Лавренчук и И.М. Павлович [4] — 100% эрадикации *H. pylori* у больных атрофическим гастритом. И.В. Маев и соавт. при назначении стандартной тройной терапии на 10 дней в небольшом пилотном исследовании получили только 71,8% эрадикации, однако добавление висмута трикалия дицитрата позволило в группе сравнения повысить этот показатель до 95,2% [6].

На примере семидневной стандартной тройной терапии на основе омепразола Т.С. Оганесян показала важность полиморфизма генов цитохрома P450C19 и интерлейкина-1 $\beta$  для исхода эрадикационной терапии. Эрадикация *H. pylori* была достигнута у 65,2% в группе быстрых метаболизаторов ИПП, а в группе с медленным метаболизмом составила 83,3%. При изучении биаллельного полиморфизма IL-1 $\beta$  в позиции -511 было показано, что наличие провоспалительного Т-аллеля повышает вероятность успешности эрадикационной терапии, которая составила при гомозиготном варианте по Т-аллелю 91,0%, при гетерозиготном — 73,3%, при гомозиготном по С-аллелю — 56,7% [7].

Таким образом, отечественные данные позволяют говорить о достаточной успешности стандартной тройной терапии, хотя очевидно, что ее эффективность может зависеть от многих факторов, в том числе генетических особенностей пациентов. Для «преодоления» неблагоприятных факторов в Клинических рекомендациях РГА перечислены меры, позволяющие повысить эффективность стандартной тройной терапии. К ним относятся назначение удвоенной, по сравнению со стандартной, дозы ИПП дважды в сутки, увеличение продолжительности лечения с 7 до 10–14 дней, добавление к стандартной тройной схеме препарата висмута или пробиотика *Saccharomyces boulardii* [3].

Исходы любой схемы эрадикационной терапии зависят и от надежности лекарственных средств в их составе, включая ИПП. В согласительном докладе Европейской группы по изучению *Helicobacter* отдельное внимание уделено обобщению положений о том, что удвоение дозы ИПП дает возможность увеличить процент эрадикации *H. pylori*. Результаты эрадикационной терапии зависят от биодоступности ИПП, которая обусловлена в том числе полиморфизмом CYP2C19 и гена множественной лекарственной резистентности (MDR) [19]. В одном из мета-анализов была установлена статистически достоверная разница

в проценте эрадикации между гомозиготными быстрыми метаболизаторами ИПП (у которых лечение оказалось менее успешным) и медленными метаболизаторами при назначении схем на основе омепразола; для схем на основе рабепразола и лансопразола такая разница не получена [23]. В мета-анализе А.Г. McNicholl и соавт. [20] эзомепразол и рабепразол в качестве основы режимов эрадикационной терапии продемонстрировали лучшие результаты по сравнению с омепразолом, пантопразолом и лансопразолом. Для рабепразола эта разница составила 80,5% эрадикации *H. pylori* по сравнению с 76,2% для более ранних ИПП — ОШ 1,21 (1,02–1,42), а число больных, которых необходимо лечить (NNT), оказалось равным 23.

Специальный анализ влияния генотипа CYP2C19 на процент эрадикации показал, что более современные ИПП демонстрируют лучший результат именно у быстрых метаболизаторов — ОШ 1,37 (1,02–1,84) [20]. Согласно мета-анализу Н.Л. Tang и соавт. [27], относительно более низкий процент эрадикации *H. pylori* был выявлен у гомозиготных быстрых метаболизаторов ИПП по сравнению с гетерозиготными быстрыми метаболизаторами при назначении схем эрадикации на основе омепразола (ОШ 0,329; 95% ДИ 0,195–0,553) или лансопразола (ОШ 0,692; 95% ДИ 0,485–0,988), а также у гомозиготных быстрых метаболизаторов по сравнению с медленными метаболизаторами при назначении омепразола (ОШ 0,232; 95% ДИ 0,105–0,515) и лансопразола (ОШ 0,441; 95% ДИ 0,252–0,771). Разницы в проценте эрадикации в зависимости от генотипа CYP2C19 при применении схем на основе эзомепразола и рабепразола не найдено [27].

Любой ИПП может быть выбран в качестве основы того или иного режима антигеликобактерной эрадикационной терапии, но накопленные данные позволяют говорить о большей надежности современных ИПП, например рабепразола. Эффективность последнего в эрадикационной терапии продемонстрирована в многочисленных исследованиях в России, показавших высокий уровень успешности применения препарата, превосходящий 80%-ный рубеж [10, 13]. Рабепразол производства компании КРКА — Зульбекс® — имеет доказанный профиль биоэквивалентности с оригинальным препаратом и обладает особенностями метаболизма, которые позволяют расценивать его как надежную основу при проведении эрадикационной терапии. Очевидно, что эффективность схем на основе рабепразола не зависит от генотипа CYP2C19 и статуса «быстрого метаболизатора ИПП» [20, 27].

Для оптимизации антигеликобактерных свойств антибиотиков большое значение имеет антисекреторный эффект ИПП. Рабепразол обладает мощным антисекреторным действием уже в первый день приема, что важно при ограниченных по

срокам режимах эрадикации *H. pylori*. Так, при сравнении различных ИПП в первый день их приема средний рН для рабепразола в дозе 20 мг составил 3,4, для лансопразола 30 мг — 2,9, для пантопразола 40 мг — 2,2, для омепразола 20 мг — 1,9. При этом время с рН>4 оказалась для рабепразола 8 ч, для лансопразола — 7,4 ч, для пантопразола — 4,9 ч, для омепразола — 2,9 ч, при приеме плацебо — 0,9 ч [24].

**Квадротерапия с препаратом висмута.** Четырехкомпонентная схема с висмутом уже давно сформировалась как режим с доказанной эффективностью, обладающий способностью преодолевать резистентность *H. pylori* к метронидазолу. Это вновь подтверждено в одном из последних мета-анализов по оценке квадротерапии и стандартной тройной терапии в качестве первой линии лечения: процент эрадикации при чувствительных штаммах микроорганизма составил 92%, при резистентности к метронидазолу — 84,2% [28]. Результат 10-дневной квадротерапии с препаратом висмута достиг 82,5%, что оказалось выше при сравнении с 7-дневной стандартной тройной терапией, но результаты 7-дневной квадротерапии и тройной терапии были одинаковы [28]. К сожалению, четырехкомпонентная схема с препаратом висмута мало распространена в нашей стране. Так, при анализе лечения более 30 тыс. больных язвенной болезнью в стационарах г. Чебоксары в 2011 г. на долю четырехкомпонентной терапии с висмутом пришлось только 9%, она практически никогда не была применена как первая линия [1].

**Тройная терапия с левофлоксацином.** Тройная терапия с левофлоксацином включает в себя двухразовый прием в день ИПП в стандартной дозе + левофлоксацин 500 мг + амоксициллин 1000 мг (продолжительность лечения 10 дней). С точки зрения Клинических рекомендаций РГА тройная терапия с левофлоксацином может быть назначена только гастроэнтерологом после неудачной попытки эрадикации первой или второй линии [3]. Таким образом, как и в международных рекомендациях, за ней закреплен статус резервного режима. Данные по резистентности *H. pylori* к левофлоксацину немногочисленны: по оценке Н.Н. Дехнич и соавт. уровень антибиотикоустойчивости составил 8,3% [2]. В.В. Цуканов и соавт. при назначении в качестве первой линии на 7 дней двухразового приема омепразола 20 мг, левофлоксацина 250 мг и амоксициллин 1000 мг получили процент эрадикации 85,2% *per protocol* и 81,5% ИТТ [14].

**Последовательная терапия и четырехкомпонентная схема без препарата висмута («сочетанная» — «concomitant»).** В нашей стране настоятельно требуется проведение собственных исследований, которые позволили бы уточнить место данных режимов в ведении *H. pylori*-позитивных пациентов.

При последовательной терапии больной в первые 5 дней также 2 раза в сутки получает ИПП в стандартной дозе + амоксициллин 1000 мг, а затем последующие 5 дней — ИПП в стандартной дозе + кларитромидин 500 мг + метронидазол или тинидазол 500 мг. В Клинических рекомендациях РГА последовательная терапия рекомендуется как альтернативный вариант лечения, назначение которого осуществляет гастроэнтеролог в нестандартных ситуациях, требующих индивидуального подхода [3]. В качестве варианта специальной четырехкомпонентной схемы обсуждается возможность назначения ИПП в сочетании с амоксициллином, кларитромицином и метронидазолом (или тинидазолом).

Таким образом, обе эти схемы объединяет то, что они не содержат препарат висмута и по сути являются четырехкомпонентными. А.С. McNicholl и соавт. при применении сочетанной и последовательной схем в качестве первой линии получили соответственно процент эрадикации *H. pylori* 91% и 86% *per protocol*, 87% и 81% ИТТ [21]. В Маастрихтском консенсусе IV рассматриваемые схемы позиционируются как схемы лечения первой линии при невозможности применения препарата висмута для квадротерапии в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину [19]. Вместе с тем есть данные о том, что их эффективность оставляет желать лучшего при уровне устойчивости *H. pylori* к макролидам более 20–30% и при одновременной резистентности к кларитромицину и метронидазолу [25]. Нельзя сказать, что эти режимы устоялись по дозам антибиотиков и продолжительности терапии, в частности, есть попытки назначать последовательную схему не на 10, а на 14 дней (7 дней + 7 дней) [25].

Почему в рекомендациях всегда обговариваются не только состав и длительность схемы лечения, но и последовательность их назначения? Выполнение правильной очередности применения позволяет добиться оптимального финального результата — эрадикации *H. pylori* у всех пролеченных лиц: в случае неудачи схемы первой линии пациентам с персистенцией микроорганизма назначают определенную вторую линию лечения, затем при необходимости третью линию. Т. Rokkas и соавт. подтвердили правильность концепции преемственности режимов эрадикационной терапии, предложенной в докладе Маастрихтского консенсуса III: у 504 больных удалось добиться эрадикации *H. pylori* в 98,1% при использовании схем в рамках стандартного подхода [26]. Клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых также максимально ориентированы на удобство практической работы с обеспечением преемственности терапии на уровне оказания первичной и специализированной медицинской помощи и позволяют добиться стабильного, воспроизводимого результата.

## Список литературы

1. Бусалаева Е.И., Максимова М.Е., Агушева И.И. Лечение язвенной болезни в реальной клинической практике // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – Т. 22, № 5 (прил. 40). – С. 19.
1. Busalayaeva E.I., Maksimova M.E., Aguseva I.I. Treatment of peptic ulcer in actual clinical practice // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2012. – Vol. 22, N 5 (enc. 40). – P. 19.
2. Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Алимов А.В. и др. Чувствительность *H. pylori* к антимикробным препаратам в Смоленске // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2011. – Т. 21, № 5 (прил. 38). – С. 27.
2. Dekhnich N.N., Kostyakova E.A., Alimov A.V. et al. *H. pylori* sensitivity to antimicrobial agents in Smolensk // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2011. – Vol. 21, N 5 (enc. 38). – P. 27.
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. и комитет экспертов. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – Т. 22, № 1. – С. 87–89.
3. Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A. and board of experts. Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2012. – Vol. 22, N 1. – P. 87–89.
4. Лавренчук Д.В., Павлович И.М. Влияние эрадикации *Helicobacter pylori* на активность процесса в слизистой оболочке у больных хроническим атрофическим гастритом // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – Т. 22, № 5 (прил. 40). – С. 30.
4. Lavrenchuk D.V., Pavlovich I.M. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on process activity in mucosa in patients with chronic atrophic gastritis // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2012. – Vol. 22, N 5 (enc. 40). – P. 30.
5. Леоневская Н.М., Эрдес С.И., Кулешов К.В. и др. Молекулярно-генетический анализ мутаций 23S рДНК, ассоциированных с резистентностью *Helicobacter pylori* к макролидам // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2011. – Т. 21, № 5 (прил. 38). – С. 121.
5. Leonevskaya N.M., Erdes S.I., Kuleshov K.V. et al. Molecular genetic analysis of mutations 23S pDNA, associated with *Helicobacter pylori* macrolide resistance // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2011. – Vol. 21, N 5 (enc. 38). – P. 121.
6. Маев И.В., Самсонов А.А., Коровина Т.И. Включение препарата висмута и эзомепразола в состав тройной схемы эрадикационной терапии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – Т. 22, № 5 (прил. 40). – С. 32.
6. Maev I.V., Samsonov A.A., Korovina T.I. Addition of bismuth agent and esomeprazole in triple mode of eradication therapy // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2012. – Vol. 22, N 5 (enc. 40). – P. 32.
7. Оганесян Т.С. Значение полиморфизма генов цитохрома P450C19 и интерлейкина-1 $\beta$  для прогноза эффективности эрадикационной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. – М., 2008. – 24 с.
7. Oganesyann T.S. Value of cytochrome-P450C19 and interleukin-1 $\beta$  genetic polymorphism for prognosis of efficacy of eradication therapy of peptic ulcer of the stomach and duodenum associated to *Helicobacter pylori*: Author's abstract. MD degree thesis. – M., 2008. – 24 p.
8. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Шакалите Ю.Д. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – Т. 22, № 5 (прил. 40). – С. 36.
8. Osipenko M.F., Bikbulatova Ye.A., Shakalite Yu.D. et al. Clarithromycin-resistance of *Helicobacter pylori* in Novosibirsk // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2012. – Vol. 22, N 5 (enc. 40). – P. 36.
9. Перфилова К.М., Неумоина Н.В., Неумоина М.В. и др. Изучение резистентности *H. pylori* к макролидам у больных с хроническими заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – Т. 22, № 5 (прил. 40). – С. 37.
9. Perfilova K.M., Neumoina N.V., Neumoina M.V. et al. Study of *H. pylori* macrolides resistance in patients with chronic diseases of the stomach and duodenum // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2012. – Vol. 22, N 5 (enc. 40). – P. 37.
10. Петрова Е.Г. Сравнительная оценка пяти- и семидневной эрадикационных схем с использованием рабепразола у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. – М., 2005 – 24 с.
10. Petrova E.G. Comparative evaluation of five and seven-day eradication modes with application of rabeprazole in patients with peptic ulcer of duodenum associated to *H. pylori*: Author's abstract. MD degree thesis. – M., 2005 – 24 p.
11. Саблин О.А., Михайлов Н.В., Юрин М.В. и др. Факторы, определяющие эффективность эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. – 2011. – № 2. – С. 8–12.
11. Sablin O.A., Mikhaylov N.V., Yurin M.V. et al. Factors determining eradication therapy efficacy of *Helicobacter pylori*-associated diseases // Consilium Medicum. Gastroenterologiya. – 2011. – N 2. – P. 8–12.
12. Смагина Н.В. Оценка результатов эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в сочетании с сердечно-сосудистой патологией // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2011. – Т. 21, № 5 (прил. 38). – С. 35.
12. Smagina N.V. Evaluation of *Helicobacter pylori* eradication results in patients with stomach and duodenum peptic ulcer in combination to cardio-vascular diseases // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2011. – Vol. 21, N 5 (enc. 38). – P. 35.
13. Хлынов Н.Б., Чукунова М.В., Лисовская Т.В. и др. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* тройной терапией у больных с атрофическим гастритом в Екатеринбурге // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2011. – Т. 21, № 5 (прил. 38). – С. 38.
13. Khlynov N.B., Chikunova M.V., Lisovskaya T.V. et al. Efficacy of triple *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with atrophic gastritis in Yekaterinburg // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2011. – Vol. 21, N 5 (enc. 38). – P. 38.
14. Цуканов В.В., Ржавичева О.С., Куперштейн Е.Ю. и др. Эффективность тройной схемы с левофлоксацином для эрадикации *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2011. – Т. 21, № 5 (прил. 38). – С. 39.
14. Tsukanov V.V., Rzhavicheva O.S., Kupershteyn E.Yu. et al. Efficacy of triple mode with levofloxacin for *Helicobacter pylori* eradication // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2011. – Vol. 21, N 5 (enc. 38). – P. 39.
15. Abuzarova E.R., Abdulkhakov R.A., Chernov V.M. et al. Prevalence of A2143G, A2142G and T2717C mutations of *H. pylori*-23S rRNA in Kazan (Russia) // Helicobacter. – 2011. – Vol. 16 (suppl. 1). – P. 119.
16. Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance // Gut. – 2010. – Vol. 59. – P. 1143–1153.
17. Lazebnik L.B., Bordin D.S., Belousova N.L. et al. Frequency of site-specific mutations in the 23S rRNA gene of *Helicobacter pylori* in Moscow // Helicobacter. – 2011. – Vol. 16 (suppl. 1). – P. 121.
18. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concept in the management of *Helicobacter*

- pylori* infection: the Maasticht III Consensus Report // Gut. – 2007. – Vol. 56. – P. 772–781.
19. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maasticht IV / Florence Consensus Report // Gut. – 2012. – Vol. 61. – P. 646–664.
  20. McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol. 36, N 5. – P. 414–425.
  21. McNicholl A.G., Marin A.C., Molina-Infante J. et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice // Gut. – 2013. – PMID 23665990.
  22. Megraud F. *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance // Gut. – 2007. – Vol. 56. – P. 1502.
  23. Padol S., Yuan Y., Thabane M. et al. The effect of CYP2C19 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101 – P. 1467–1475.
  24. Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M. et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 17. – P. 1507–1514.
  25. Rimbara E., Fischbach L.A., Graham D.Y. Optimal therapy for *Helicobacter pylori* infections // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 8. – P. 79–88.
  26. Rokkas T., Sechopoulos P., Robotis I. et al. Cumulative *H. pylori* eradication rates in clinical practice by adopting first and second line regimens proposed by the Maasticht III consensus and a third line empirical regimen // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104. – P. 21–25.
  27. Tang H.L., Li Y., Hu Y.F. et al. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials // PLoS One. – 2013 – Vol. 8, N 4. – P. 162.
  28. Venerito M., Krieger T., Ecker T. et al. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection // Digestion. – 2013. – Vol. 19, N 1. – P. 33–45.